

Universidade de Brasília - UnB
Faculdade UnB Gama - FGA
Engenharia Eletrônica

Desenvolvimento de um Protótipo de Neuroestimulador para Dor Crônica

Autor: Pedro M. dos Santos e Luis G. B. Gomes

Orientador: Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury
Rosa

Coorientador: Prof. Dr. Cristiano Jacques Miosso Rodrigues
Mendes

Brasília, DF
2015



Pedro M. dos Santos e Luis G. B. Gomes

Desenvolvimento de um Protótipo de Neuroestimulador para Dor Crônica

Monografia submetida ao curso de graduação
em Engenharia Eletrônica da Universidade
de Brasília, como requisito parcial para ob-
tenção do Título de Bacharel em Engenharia
Eletrônica.

Universidade de Brasília - UnB

Faculdade UnB Gama - FGA

Orientador: Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Coorientador: Prof. Dr. Cristiano Jacques Miosso Rodrigues Mendes

Brasília, DF

2015

Pedro M. dos Santos e Luis G. B. Gomes

Desenvolvimento de um Protótipo de Neuroestimulador para Dor Crônica/
Pedro M. dos Santos e Luis G. B. Gomes. – Brasília, DF, 2015-
56 p. : il. (algumas color.) ; 30 cm.

Orientador: Profa. Dra. Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa

Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade de Brasília - UnB
Faculdade UnB Gama - FGA , 2015.

1. Neuroestimulador. 2. Dor Crônica. I. Profa. Dra. Suélia de Siqueira
Rodrigues Fleury Rosa. II. Universidade de Brasília. III. Faculdade UnB Gama.
IV. Desenvolvimento de um Protótipo de Neuroestimulador para Dor Crônica

CDU 02:141:005.6

Pedro M. dos Santos e Luis G. B. Gomes

Desenvolvimento de um Protótipo de Neuroestimulador para Dor Crônica

Monografia submetida ao curso de graduação
em Engenharia Eletrônica da Universidade
de Brasília, como requisito parcial para ob-
tenção do Título de Bacharel em Engenharia
Eletrônica.

Trabalho aprovado. Brasília, DF, 19 de junho de 2015:

**Profa. Dra. Suélia de Siqueira
Rodrigues Fleury Rosa**
Orientador

**Prof. Dr. Cristiano Jacques Miosso
Rodrigues Mendes**
Coorientador

Ma. Jaqueline Alves Ribeiro
Instituto Federal Goiano - Campus Céres -
Avaliadora Externa

Enga. Kennya Resende Mendonça
Instituto Federal de Goiás - Campus Jataí -
Avaliadora Externa

Enga. Mileny Ximenes Oliveira
Universidade de Brasília - Avaliadora
Interna

Brasília, DF
2015

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos professores Cristiano Miosso e Suélia Fleury pela contribuição e pelas considerações construtivas neste trabalho. Agradecemos também nossa colega Mileny Ximenes pela contribuição e participação neste projeto, aos amigos e familiares pelo apoio prestado e, principalmente, às pessoas que sofrem de dor crônica e mantêm a esperança de melhora, pois foram e continuarão sendo a principal motivação para a realização deste trabalho.

We would like to thank professors Cristiano Miosso and Suélia Fleury for the contribution and constructive considerations to this work. Also, we would like to thank our colleague Mileny Ximenes for the contribution and participation in this project. Finally, we praise all the help given by our family, friends and all people who suffer from chronic pain disease but still maintain hope for better quality treatment, as they are our main motivation to accomplish this work.

Resumo

Este trabalho apresenta o desenvolvimento de um protótipo de Estimulador Medular Espinhal direcionado ao tratamento de dor crônica. Um sistema de Estimulação Medular Espinhal é normalmente composto por um transmissor telemétrico e um circuito estimulador implantável, também conhecido como Gerador de Pulso Implantável (IPG). O transmissor atua como um programador externo, enviando os parâmetros de estimulação tais como amplitude do sinal, frequência, largura de pulso e forma de onda de estimulação para um circuito modulador. O circuito estimulador aplica então os pulsos de acordo com a configuração dos parâmetros diretamente no espaço epidural da medula espinhal com a ajuda de eletrodos implantados cirurgicamente na região mencionada. Nós apresentamos, primeiramente, os fundamentos teóricos por trás da estimulação da medula espinhal. Depois, mostramos os métodos utilizados para a construção de nossa arquitetura e para a seleção de hardware realizada, com uma com cada seção detalhada ponto a ponto. Finalmente, apresentamos os procedimentos experimentais realizados em nosso laboratório e os resultados obtidos, e mostramos também o método de análise sobre estes, além de uma discussão sobre futuras arquiteturas e hardwares que venhamos a desenvolver.

Palavras-chaves: Dor crônica. Estimulação Medular Espinhal. Amplitude. Frequência. Largura de Pulso.

Abstract

This paper presents the development of a Spinal Cord Stimulator (SCS) prototype targeted to the treatment of chronic pain. A SCS system is usually comprised of a telemetric transmitter and a implantable stimulation circuit, also referred as implantable pulse generator (IPG). The transmitter acts as an external programmer, sending stimulation parameters such as signal amplitude, frequency, pulse-width and type of waveform to a modulator circuit. The stimulation circuit then applies pulses according to the specified parameters directly into the epidural space of the spinal cord with the help of electrode leads surgically implanted in the mentioned region. We first present a theoretical background on the subject of spinal cord stimulation. Then we present the methods behind our architecture and hardware selection, with a detailed view on each section. Experimental procedures done in our laboratory are also presented as well as our methods of analysis. Finally we analyze the accuracy of our prototype in comparison to commercially available SCS systems and discuss about future hardware and system architecture changes.

Key-words: chronic pain. spinal cord stimulation.amplitude.frequency.pulse-width

Lista de ilustrações

Figura 1 – Diagrama do Gerador de Pulsos Implantável	28
Figura 2 – Composição interna do Controlador Externo	33
Figura 3 – Fluxograma de Funcionamento do Controlador Externo	33
Figura 4 – Diagrama de Funcionamento do Circuito Estimulador	36
Figura 5 – Diagrama de Fluxo do Código do Controlador	37
Figura 6 – Esquemático do CI <i>XTR110</i> , com os pinos indicados.	38
Figura 7 – Diagrama de funcionamento da lógica de ativação das Chaves	40
Figura 8 – PCB Inferior do Controlador Externo	42
Figura 9 – PCB Superior do Controlador Externo	42
Figura 10 – Vista Frontal do Controlador Externo	43
Figura 11 – Tela Inicial do Programador	43
Figura 12 – Tela de Configuração de Parâmetros do Programador	44
Figura 13 – comportamento da corrente de saída do <i>XTR110</i> com várias cargas	46
Figura 14 – Média e Barra de confiança com 99% de confiança	47
Figura 15 – Regreção Linear e média dos valores medidos(*)	48
Figura 16 – Estimulação bifásica	49

Lista de tabelas

Tabela 1	–	Configuração do <i>XTR110</i> para entrada de $0 - 5V$ e saída de $0 - 20mA$.	38
Tabela 2	–	Correntes de saída medidas com diferentes valores de carga.	45
Tabela 3	–	Tensão de entrada, média e desvio padrão de saída.	47
Tabela 4	–	Medidas de Amplitude, Frequência, e Largura-de-Pulso de estimulação.	50

Lista de abreviaturas e siglas

A	Amplitude do pulso de corrente
ADC	Conversor analógico-digital
AC	Corrente alternada
CC	Corrente constante
CI	Circuito integrado
CV	Tensão constante
DAC	Conversor digital-analógico
DIP	
EME	Estimulação Medular Espinhal
F	Frequência de estimulação
IPG	Implantable pulse generator
$I_{R=Load}$	Corrente que passa pela carga de resistência R com valor igual à Load
Iout	Corrente de saída do XTR110
PCB	Placa de circuito impresso
PW	Largura de Pulso
R	Resistência medida em ohms
RISC	
RF	Radio-frequência
SBED	Sociedade Brasileira de Estudos para a Dor
SCS	Spinal Cord Stimulator
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SPST	Single-pole, single-throw

SWA1	Chave A1
SWA2	Chave A2
SWB1	Chave B1
SWB2	Chave B2
V_{in}	Tensão de Entrada do XTR110
V_{ref}	Tensão de referência

Lista de símbolos

Ω	Resistência em Ohms
$K\Omega$	Resistência em Kilo-Ohms
μs	Tempo em micro-segundos

Sumário

I	ASPECTOS NORTEADORES DA PESQUISA	15
1	INTRODUÇÃO	16
1.1	O que é a dor crônica	16
1.2	Estimulação Medular Espinhal	16
1.3	Neuroestimuladores	17
1.4	Objetivo da Pesquisa e Composição do Texto	18
II	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2	A FISIOLOGIA POR TRÁS DA ESTIMULAÇÃO MEDULAR ESPINHAL	21
2.1	A Dor como fenômeno da nocicepção	21
2.2	Teoria do Controle de Barreira	22
3	A ESTIMULAÇÃO MEDULAR ESPINHAL	24
3.1	Áreas de Estimulação	24
3.2	Tipos de Estimulação	24
3.2.1	Estimulação por Corrente x Estimulação por Tensão	24
3.2.2	Forma de Ondas	25
3.2.3	Amplitude e Largura de Pulso	25
3.2.4	Frequência	26
3.3	A impedância da medula espinhal na EME	26
4	NEUROESTIMULADORES: DESCRIÇÃO DE HARDWARE	28
4.1	Programadores Externos	28
4.2	Gerador de Pulsos Implantável	28
4.2.1	Unidade Gerenciadora de Potência	28
4.2.2	Transceptor RF Sem Fio	29
4.2.3	Controlador Digital	29
4.2.4	Interface final de Estimulação	29
4.2.5	Eletrodos	29
III	METODOLOGIA	31
5	CONTROLADOR EXTERNO DO ESTIMULADOR	32

6	CIRCUITO ESTIMULADOR	35
6.1	Comunicação com o Controlador Externo	36
6.2	Controle do Conversor Digital-Analógico	37
6.3	Configuração do Conversor Tensão-Corrente XTR110	38
6.4	Modulação bifásica por meio do uso de chaves analógicas	40
IV	RESULTADOS	41
7	CONTROLADOR EXTERNO	42
8	RESULTADOS OBTIDOS EM BANCADA	45
8.1	Conversão Tensão-Corrente (Driver de corrente)	45
8.1.1	Mensuramento	45
8.2	Estimulação Bifásica	48
V	CONCLUSÃO	51
9	CONCLUSÃO	52
	Referências	54

Parte I

Aspectos Norteadores da Pesquisa

1 Introdução

1.1 O que é a dor crônica

Uma pessoa que sente dor por no mínimo de 3 a 6 meses, dor esta que persiste mesmo após a eliminação do evento que a desencadeou, possui dor crônica (GRUBB, 2010). A definição dada pela Sociedade Americana de Dor Crônica é que a dor crônica é simplesmente uma dor que continua a existir quando não deveria. A Sociedade classifica a dor crônica como sendo fisiopatológica (causa variações funcionais no órgão lesionado), nociceptiva (devido a uma lesão contínua no tecido) e neuropática (oriunda de lesão no sistema nervoso central ou periférico).

As causas mais comuns da dor crônica são: diabetes, cobreiro (infecção pelo vírus Herpes Zooster), lesão na medula espinhal, derrame, esclerose múltipla, câncer e infecção pelo vírus HIV, além de outras causas como lesões traumáticas ou pós-cirúrgicas (BOUHASSIRA et al., 2008). O impacto causado pela dor crônica pode causar inúmeros malefícios como perda de sono, falha no processo cognitivo e transtornos de humor, além de afetar a saúde cardiovascular do paciente, entre outras mazelas (FINE, 2011).

De acordo com pesquisas feitas pela Sociedade Brasileira de Estudos para a Dor (SBED), entre 20% a 30% da população mundial sofre de dores crônicas (BRASIL, 2013). Há, no entanto, prevalência da patologia dentre a classe dos adultos trabalhadores, sendo mais comum em mulheres e crescente em relação a idade dos pacientes (BOUHASSIRA et al., 2008). Estas dores são mais comuns nas regiões da cabeça, região lombar e membros inferiores (KRELING; CRUZ; PIMENTA, 2006).

Existem vários tipos de tratamento para pacientes com dor crônica. O uso de medicamentos farmacológicos é opção mais recorrida pelos pacientes (TURK, 2002). A linha de medicamentos usados no combate a dor crônica é constituída por uma gama de medicações que se estende desde analgésicos opioides até medicação intratecal (aplicação medicamentosa diretamente no Sistema Nervoso Central) (BROGAN, 2006). Outras opções para o tratamento da doença são: Fisioterapia, terapia psicológica, cirurgia corretiva, neuroablação e utilização de neuroestimuladores (MEDTRONIC, 2013).

1.2 Estimulação Medular Espinhal

A Estimulação Medular Espinhal é um das alternativas para o tratamento da dor crônica. Se trata da utilização de um neuroestimulador implantável que estimula fibras nervosas do Sistema Nervoso Periférico com o intuito de bloquear os sinais da dor

neuropática. Esta técnica é baseada na Teoria de Controle de Barreira, apresentada por Melzack e Wall em 1965. Segundo estes, estimular uma região do SNP com fibras nervosas maiores pode bloquear a transmissão do sinal de dor, que chega através das fibras nervosas menores (MELZACK; WALL, 1965).

O primeiro uso relatado da EME ocorreu em 1960, quando Dr. Shealy conduziu pela primeira vez uma estimulação da coluna dorsal em um paciente com câncer em estágio terminal (SHRIVASTAV; MUSLEY, 2009). O uso deste tipo de tratamento tem crescido desde então. Hoje, aproximadamente 14000 estimuladores de medula espinhal são implantados ao redor do mundo todo ano (MEYERSON; LINDEROTH, 2006).

O procedimento de implante de um estimulador de medula espinhal é normalmente feito colocando eletrodos na linha central do espaço epidural da espinha dorsal para o envio de pulsos elétricos suaves. Assim a sensação de dor é substituída por um formigamento melhor tolerado pelo paciente, também conhecido por parestesia (SONG; POPESCU; BELL, 2014). Esses pulsos podem possuir características variáveis, tais como forma de onda, amplitude, largura de pulso, frequência e até mesmo entre estimulação por tensão ou por corrente.

Comparado ao uso exclusivo de medicamentos convencionais, que consiste basicamente na administração de drogas analgésicas (KUMAR et al., 2007), a EME é mais eficaz no alívio da dor, qualidade de vida, capacidade funcional e satisfação dos pacientes com dor crônica. No entanto, segundo o mesmo autor, por se tratar de um dispositivo implantável, infecções cirúrgicas e outras complicações podem acontecer.

1.3 Neuroestimuladores

Embora existam várias aplicações para neuroestimuladores do cenário atual (implante cocleares, marca-passos, estimuladores musculares etc.), estes dispositivos possuem considerável semelhança em seus sistemas. Um sistema feito para realizar a EME é constituído por um neuroestimulador, como previamente mencionado. Além do neuroestimulador, existe também um controlador externo, capaz de configurar parâmetros e padrões da estimulação realizada (forma de onda, amplitude, frequência e largura de pulso) (INIEWSKI, 2008). A estimulação é feita através de eletrodos, estes podendo ser utilizados em diversas configurações geométricas assim como em número de canais de estimulação.

Neuroestimuladores aplicados a EME agem, em uma perspectiva simplificada, como fonte de tensão ou corrente em série com a medula espinhal de um paciente. Sua arquitetura é composta majoritariamente por topologias de fonte de corrente (variações de espelhos de corrente) para garantir que o referencial de corrente passando pela carga, conversores digitais analógicos para realização de formas de onda variada durante a estimulação, além de diversos outros como transceivers, multiplexadores, circuitos de cha-

veamento, bateria etc. Sua topologia é, portanto, complexa e variada, requerendo de um projetista alto grau de conhecimento em diversas áreas do ramo da eletrônica.

Por se tratar de um circuito invasivo, neuroestimuladores são naturalmente restritos em função de seu tamanho. Isto é, devem ser pequenos o suficiente para realizar o processo de estimulação sem comprometer a vida rotineira do paciente no qual foi implantado. Logo, topologias e sobretudo componentes são cuidadosamente projetados para que o dispositivo seja pequeno o suficiente para ser implantável. A bateria destes ocupam, em muitos dispositivos, a maior parte do volume ocupado por um estimulador. Sendo assim, priorizar o baixo consumo de energia de um neuroestimulador deve ser prioridade para as empresas que atuam nesta área. Tal perspectiva é constatada pelo autor Ghovanloo ([GHOVANLOO; NAJAFI, 2005](#)), ao relatar que os dois maiores desafios encontradas na área da neuroestimulação são reduzir tamanho e consumo de potência, podendo assim criar estimuladores menos invasivos e mais duráveis.

Outro tópico importante no projeto de neuroestimuladores é a impedância da região da medula em que o estimulador atua. Esta pode variar significativamente em relação a posição do eletrodo na região dorsoventral da medula ([ALO et al., 2006](#)). A impedância da região estimulada afeta a vida útil da bateria mas, de acordo com o mesmo autor, tal relação não foi extensivamente estudada. Outra possibilidade é de que um aumento significativo na impedância entre os eletrodos provoque uma saturação nos pulsos modulados pelo neuroestimulador. Esta saturação pode diminuir a quantidade de corrente sendo injetada e conseqüentemente a quantidade de carga e potenciais de ação, responsáveis pelo estímulo elétrico no sistema nervoso.

1.4 Objetivo da Pesquisa e Composição do Texto

O objetivo deste trabalho é apresentar o desenvolvimento do protótipo de um neuroestimulador com as funcionalidades similares a de um estimulador comercial. O protótipo consiste em um estimulador implantável que, controlado por um programador externo, é capaz de modular pulsos de corrente bifásicos, com amplitude, frequência e largura de pulso variáveis. Embora tenha sido construído a partir de tecnologias comuns no mercado, o neuroestimulador é acurado e robusto, sendo capaz de estimular até valores de corrente com alto grau de independência do valor de impedância da região estimulada. Sobretudo, o dispositivo é formado por poucos subcircuitos e é portanto simples, barato e pequeno, características ideais para um estimulador implantável.

Este trabalho é composto por três partes: fundamentação teórica, materiais e métodos e, finalmente, resultados e discussão. Na fundamentação teórica o conhecimento base utilizado para o empoderamento teórico do tema é apresentado. Espera-se aqui que o leitor se integre ao cenário e entenda com propriedade os aspectos discutidos nas de-

mais seções do trabalho. A seção de materiais e métodos expõe o hardware utilizado e a metodologia de desenvolvimento e teste do estimulador. Na parte de resultados e discussão, o neuroestimulador é apresentado e seu funcionamento é detalhadamente explicado. Em seguida, testes feitos em bancada com o dispositivo são devidamente analisados para demonstrar a acurácia e robustez do mesmo. Possíveis ajustes e melhorias na arquitetura do sistema são discutidos e sugeridos como trabalho futuro na parte final dos resultados deste trabalho.

Parte II

Fundamentação Teórica

2 A Fisiologia por trás da Estimulação Medular Espinhal

2.1 A Dor como fenômeno da nocicepção

A dor pode ser causada por uma série de fatores de diferentes naturezas. O corpo humano é condicionado a experienciar o fenômeno da dor ao sofrer um corte na superfície da pele, por exemplo, assim como ao sofrer uma queimadura ou expor a pele a um ácido. Agentes de diferentes naturezas (mecânica, térmica e química) são interpretados como dor pelo corpo. Embora o corpo humano seja capaz de sentir toque, diferenças de calor e pressão, os mecanismos neurais responsáveis pela experiencição destes estímulos não são os mesmos responsáveis pela sensação de dor. Focaremos então na fisiologia da dor. Para entendê-la é preciso compreender o papel dos nociceptores no organismo humano.

Nociceptores são neurônios sensoriais responsáveis por *perceber* os estímulos causadores da dor (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2007). Na pele, estes neurônios alocam seus dendritos na derme epitelial. Assim, Ao sofrer uma pancada no braço, por exemplo, o estímulo mecânico é convertido em um estímulo eletroquímico através de um fenômeno transdutivo nestes dendritos. Em seguida, esta *mensagem* de dor é transmitida até o gânglio da raiz dorsal, local onde se localizam os corpos celulares dos nociceptores, para então carregar o sinal de seu axônio até o tronco encefálico, mais especificamente no corno dorsal da medula espinhal (LUNDY-EKMAN, 2011).

Estímulos sensoriais que chegam até a medula espinhal podem realizar suas trajetórias por meio de dois sistemas até chegarem no tálamo. De acordo com (GUYTON; HALL, 2006), as duas possibilidades são o sistema coluna dorsal-lemnisco medial e o sistema ântero-lateral. Estes se diferem das seguintes maneiras:

1. Sistema Coluna Dorsal-Lemnisco Medial Conduz o sinal principalmente pelas colunas dorsais da medula espinhal, pelo tálamo através do tronco cerebral, por meio do lemnisco medial. É responsável por transmitir sinais mecanorreceptivos mais discretos (toque, vibrações, movimentos sob a pele, posição e determinadas sensações de pressão). Transmissão de sinais a uma velocidade entre 30 a 110 m/s.
2. Sistema Ântero-Lateral Transmitidos pelo lado oposto ao do sistema coluna dorsal-lemnisco medial na medula, ascendendo pelas colunas brancas lateral e anterior, terminando em todos os níveis do tronco cerebral e do tálamo. É responsável por transmitir sensações de dor, térmicas, sensações de prurido, cócegas e sexuais. Transmissão de sinais a uma velocidade de 2 a 40 m/s.

A intensidade da dor é entendida já no tálamo. Dores mais intensas são interpretadas por meio de pulsos de maior frequência, ao passo que dores menos intensas são entendidas neste setor do SNC por meio de seus pulsos mais intervalados. Embora seja possível compreender a intensidade da dor nesta região, a localização espacial da região corporal de onde o estímulo vem é feita pelo córtex cerebral.

O percurso percorrido pelo impulso que transmite a dor nos auxilia a entender o princípio de funcionamento da estimulação medular espinhal. É preciso conhecer a região por qual a mensagem de dor ou de um toque passa para saber em qual região o neuroestimulador deve atuar para bloquear as mensagens nociceptivas.

2.2 Teoria do Controle de Barreira

Ao longo dos anos, muitos estudiosos teorizaram acerca da fisiologia da dor. Como a dor surge, quais células nervosas a transmitem, como fatores psicológicos como ansiedade e medo podem afetar a sensibilização do corpo à dor, iniciando um processo de hiperalgesia. Antes da proposição da teoria do controle de barreira, as seguintes teorias a precederam:

1. Teoria da Especificidade

Relata a presença de caminhos específicos para cada tipo de estímulo sensorial (MOAYEDI; DAVIS, 2013). A dor, neste caso, é transportada pelas células nervosas nociceptoras, diferentemente de outros estímulos como o toque ou a sensação de temperatura. Neste caso, as anteriormente citadas fibras C e A δ representam o caminho percorrido pelos estímulos da dor.

2. Teoria da Intensidade

Sugere que a experiência da dor surge quando a intensidade do estímulo alcança magnitude suficiente para tal, se opondo a ideia de que o estímulo de dor possui seu próprio caminho de transmissão. (MOAYEDI; DAVIS, 2013).

3. Teoria do Padrão

A teoria trabalha com a ideia de que a intensidade do estímulo e a natureza somatória da entrada sensorial eram os principais fatores determinantes da dor (CARVALHO, 1999). Esta propõe ainda que o perfil espacial e temporal dos nervos periféricos determinam o tipo de estímulo e sua intensidade (MELZACK; WALL, 1967).

A teoria do controle de barreira, proposta por Melzack e Wall em 1965, conseguiu unir as ideias centrais de ambas teoria da especificidade e teoria do padrão (WEISENBERG, 1977). Para Melzack e Wall, os estímulos sensoriais eram transmitidos em três regiões da medula espinhal: (1) A *Substantia Gelatinosa*, (2) A Coluna Dorsal e (3) um grupo de

células na medula conhecido como *células de transmissão*. A substantia gelatinosa funciona como barreira, selecionando a passagem de estímulos de acordo com determinados padrões (MELZACK; WALL, 1967). O controle da barreira era feito pela atividade das pequenas e largas fibras nervosas que transmitem estímulos até a substantia gelatinosa. Fibras largas, do tipo $A\beta$, possuem a habilidade de fechar o portão enquanto fibras pequenas ($A\delta$ e C) tem a capacidade de abrir o portão (WEISENBERG, 1977). O estudo de Melzack e Wall relata ainda a existência de um limiar de intensidade necessário para transmissão de um sinal, seja ele nociceptivo ou não (MOAYEDI; DAVIS, 2013).

A teoria do controle de barreira abre espaço ao ramo da estimulação medular espinhal. Segundo a teoria, a estimulação de fibra mais largas é capaz de bloquear sinais de dor vindos de fibras menores, que transmitem a dor. Assim, estimuladores medulares espinhais bloqueiam sinais de dor ao modularem pulsos em outras fibras nervosas que não as nociceptivas. A dor do paciente, neste caso, é substituída em grande parte por uma leve sensação de formigamento, denominada parestesia (SONG; POPESCU; BELL, 2014).

3 A Estimulação Medular Espinhal

3.1 Áreas de Estimulação

A estimulação medular espinhal ocorre, na maioria dos casos, por meio de eletrodos implantados que ficam em constante contato com o espaço epidural da coluna dorsal. As regiões mais comuns para estimulação de pacientes com dor crônica são entre as vértebras C5 e T1 (para dores nos membros superiores) e entre as vértebras T9 e T11 (para dores nas extremidades inferiores do corpo) ([KUMAR et al., 1998](#)). O protótipo desenvolvido neste trabalho atende a ambas regiões de estimulação por conseguir modular em pulsos em cargas de impedância relativamente altas.

3.2 Tipos de Estimulação

Uma série de empresas comercializam estimuladores medulares espinhais ([DEER et al., 2014](#)). Divergências entre os modelos podem ser vistas na frequência de estimulação, largura-de-pulso, forma de onda etc. No entanto, estes dispositivos são capazes de gerar estimulações controladas por tensão e/ou por corrente de forma eficiente. A diferença entre estes dois tipos está em qual destes varia em função de possíveis variações na impedância do tecido estimulado. Na estimulação controlada por tensão, caso a impedância do espaço epidural da coluna dorsal varie, a corrente injetada na carga variará de acordo. Já na estimulação controlada por corrente, a tensão sob a região é que varia caso a impedância desta varie.

3.2.1 Estimulação por Corrente x Estimulação por Tensão

Ainda que a maioria dos neuroestimuladores sejam capazes de realizar estimulação controlada por tensão e por corrente, existem estudos realizados com pacientes que foram submetidos a ambos os tipos de tratamento para verificar qual é a preferência dentre o meio clínico. Washburn e Schade testaram estimulações por tensão constante (CV) e corrente constante (CC) em pacientes com estimuladores medulares espinhais implantados, alternando os grupos de teste que inicialmente começaram com CV para CC e vice-versa. O resultado destas experiências foi a constatação de que 70% destes pacientes preferiram a estimulação CC por razões como a cobertura da região coberta, alcance de menores níveis de dor e até no aumento da qualidade de vida ([WASHBURN et al., 2014](#)), ([SCHADE et al., 2010](#)).

De acordo com ([ALO, 2002](#)), os valores de corrente associados a nível limiar de

percepção da parestesia em pacientes é constante. Isso significa que uma vez alcançado o nível de parestesia no paciente submetido por estimulação à corrente constante, esta sensação será perdurada enquanto o nível de corrente permanecer. Como a estimulação por tensão constante varia sua corrente em função de possíveis variações de impedância, o limiar de percepção de parestesia não é necessariamente mantido.

Estimulações controladas por tensão ou corrente correm o risco de terem seus pulsos saturados em função de um alto valor de impedância. Se, por exemplo, um estimulador de tensão controlada for designado para uma região de alta impedância, o nível de corrente será atenuado e um nível menor de cargas será injetado na área de estimulação. A estimulação por corrente controlada, por um outro lado, só consegue manter o seu valor nominal se a tensão gerada durante a estimulação não exceder a tensão de alimentação do estimulador. Caso contrário, tal estimulador modulará os pulsos saturados.

A ideia explorada neste trabalho foi desenvolver um estimulador medular espinhal controlado por corrente, tendo em vista esta preferência pela mesma por parte dos pacientes que utilizam estimuladores medulares espinhais para a dor crônica. Juntamente, um dos objetivos principais desta pesquisa foi implementar uma arquitetura de estimulação robusta, capaz de estimular cargas com alto valor de impedância sem notória saturação no sinal modulado.

3.2.2 Forma de Ondas

Pulsos quadráticos são as formas de onda mais utilizadas para estimulação elétrica na medula espinhal ([HOLSHEIMER; WESSELINK, 1997](#)). Isso ocorre pois estes são facilmente gerados e eficientes na ativação (que ocorre por meio da despolarização) das fibras nervosas e músculos ([YEARWOOD et al., 2010](#)).

A utilização de pulsos bifásicos é interessante na neuroestimulação para provocar cancelamento de cargas entre os terminais do eletrodo ([NGAMKHAM et al., 2015](#)). Por essa razão, a forma de onda quadrática bifásica foi escolhida para o estimulador. No entanto, outras formas de onda são possíveis através da utilização de um conversor digital-analógico presente na arquitetura deste sistema.

3.2.3 Amplitude e Largura de Pulso

Na neuromodulação em geral, parâmetros como a largura-de-pulso e amplitude estão diretamente relacionadas a despolarização da membrana celular dos neurônios celulares ([HEGARTY, 2011](#)), tornando-as assim importantes para alcançar os limiares desejados de parestesia na região dolorida.

Como o intuito de determinar os valores preferidos de amplitude de corrente e largura-de-pulso, Yearwood realizou um estudo no qual pacientes foram randomicamente

submetidos a padrões de estimulação com diferentes larguras-de-pulso (50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, e 1000 μ s), deixando os demais parâmetros como configuração dos eletrodos e frequência constantes. Ainda neste experimento, foram testados diferentes valores de amplitude de corrente nos pacientes. Dentre os pacientes participantes do estudo, a preferência de faixa de largura-de-pulso foi entre 350 μ s to 400 μ s. A faixa de amplitude preferida foi entre 1.3–3.3 mA, sendo 2.5 mA a amplitude média (YEARWOOD et al., 2010).

3.2.4 Frequência

De acordo com (VOS, 2013), a frequência de estimulação mais utilizada em EME é de aproximadamente 50 Hz, mas em geral os valores variam na faixa de 30 a 120 Hz. Existem ainda novos tipos de estimulação que utilizam valores de frequência na ordem kHz, segunda a autora.

A faixa de largura-de-pulso e frequência utilizadas para implementação do protótipo de neuroestimulação deste trabalho é similar ao de dispositivos comerciais já atuantes no mercado, como são descritos em (HSU et al., 2011), (QI et al., 2005) e (WANG et al., 2010). Nestas pesquisas, estimuladores para EME comerciais, como os da Medtronic Itrel 7425 e Medtronic restoreAdvanced 37713, possuem faixa de largura-de-pulso de entre 60 μ s a 450 μ s. Para estimulação de corrente, o dispositivo comercial MEDTRONIC Activa Pc 37601 possui uma faixa de frequência de estimulação entre 30 e 250 Hz. Ambas as faixas foram utilizadas na implementação do estimulador para este trabalho. A faixa de amplitude de estimulação foi definida tendo em vista algumas restrições de hardware e parâmetros que serão discutidos no trabalho em sessões mais adiantes.

3.3 A impedância da medula espinhal na EME

A vida útil da bateria de um neuroestimulador pode ser severamente afetada pela impedância da região da medula em que o mesmo atua (ALO et al., 2006). De acordo com o autor, fatores como a posição do eletrodo ou até mesmo o número de dias desde o processo cirúrgico de implante do estimulador afetam o valor da impedância da medula. Estudos realizados pelo mesmo autor que analisaram a impedância em pacientes com estimuladores de eletrodos quadripolares demonstram que os menores níveis de impedância foram encontrados nas estimulações em regiões cervicais (C3-C7), ao passo que os níveis mais altos são pertinentes a estimulações torácicas (T7-T12). Para este último tipo de estimulação, frequente na estimulação para tratamento da dor crônica, o valor médio da impedância relatada entre os terminais dos eletrodos foi de $547 \pm 151 \Omega$. Abejon(2007), em sua pesquisa para verificar a relação da impedância entre os eletrodos do estimulador e a posição do paciente (sentado, em pé etc.), verificou que o valor médio encontrado foi

de $548.24 \pm 528.81 \, \Omega$ (ABEJON; FELER, 2007).

Para evitar a saturação do sinal que é modulado pelo estimulador, este deve possuir robustez suficiente para suportar valores de impedância mais altos do que o valor médio da medula. De acordo com a patente registrada pela empresa *Advanced Bionics Corporation* de um neuroestimulador comercial (MEADOWS et al., 2003), este é capaz de prover até 10 mA a uma carga de $1 \, K\Omega$ para cada canal de estimulação. O estimulador desenvolvido neste trabalho foi projetado para conseguir prover o dobro para a mesma carga, logo possuindo robustez significativa.

4 Neuroestimuladores: Descrição de Hardware

4.1 Programadores Externos

Programadores externos configuram os parâmetros de estimulação a serem realizados pelo estimulador. São basicamente constituídos de uma interface gráfica, que permite o paciente ou médico escolher os parâmetros ou programa de estimulação a ser implementado, botões para seleção de parâmetros e um transceptor para comunicação sem fio (HSU et al., 2011), (QI et al., 2005), (WANG et al., 2010).

4.2 Gerador de Pulsos Implantável

Um gerador de pulsos implantável é genericamente composto por uma unidade gerenciadora de potência, um transceptor RF, um controlador digital, uma interface final de estimulação e por eletrodos. A figura 1 ilustra uma visão sistemática deste circuito. Cada parte do circuito é detalhadamente discutida a seguir.

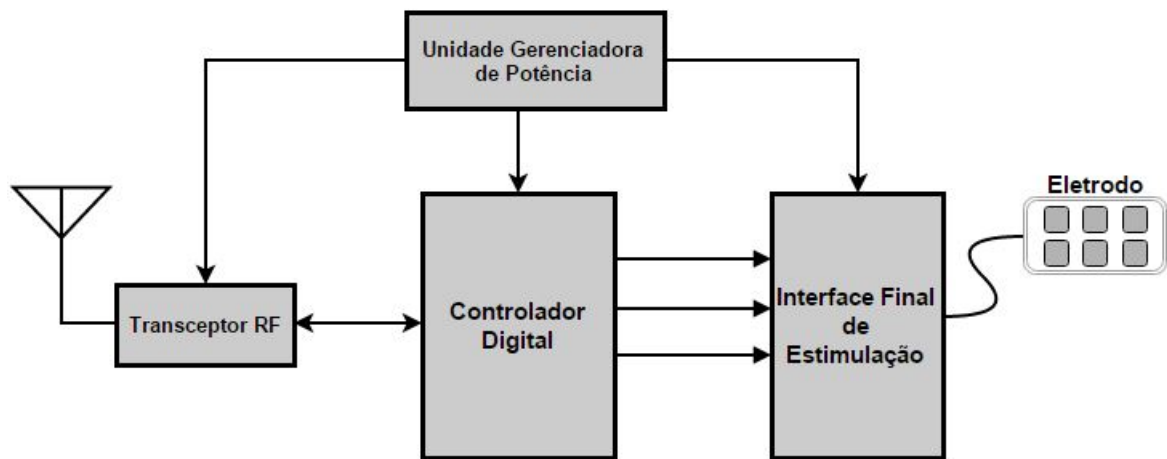


Figura 1: Diagrama do Gerador de Pulsos Implantável

4.2.1 Unidade Gerenciadora de Potência

O gerenciamento de potência de um dispositivo estimulador é responsável por prover alimentação para todos os componentes constituintes de um neuroestimulador, como o microcontrolador, conversor-digital-analógico, transistores etc. Em alguns dispositivos este *setor* é também capaz de medir a potência consumida pelo dispositivo como um todo

e a quantidade de bateria restante (MEADOWS et al., 2003). A bateria dos dispositivos pode ser pequena, como é caso do dispositivo da Medtronic Activa PC modelo 37601, que possui uma bateria de 3,2 Volts. Neste caso conversores DC-DC são necessários para aumentar o valor da tensão de alimentação do circuito. Reguladores de tensão são de suma importância neste segmento pois impedem que flutuações na alimentação provida pela bateria afetem os demais componentes, podendo acarretar em mal-funcionamento do estimulador.

4.2.2 Transceptor RF Sem Fio

Transceptores são necessários para estabelecerem um fluxo de comunicação bidirecional entre o controlador programável, capaz de ajustar parâmetros de estimulação para o neuroestimulador e o próprio. Se de um lado o controlador envia informações sobre como a estimulação deve ser, do outro o estimulador é capaz de enviar dados como bateria consumida, impedância do tecido etc. Esta troca de informação é essencial para verificação de conformidade do neuroestimulador no processo de implante do mesmo e até mesmo posteriormente.

4.2.3 Controlador Digital

Este pode ser visto analogamente como o cérebro do estimulador, pois este coordena todas as atividades dos demais segmentos. Receber e interpretar os dados recebidos pelo transceptor, gerenciador de potência, eletrodos etc. Estas são umas das várias tarefas pertinentes ao controlador digital. Em muitos dispositivos o controlador digital é feito por um microprocessador.

4.2.4 Interface final de Estimulação

A interface final da estimulação é todo o circuito que interfaceia os sinais de controle vindos do controlador digital e os eletrodos utilizados para estimulação. É composto por chaves multiplexadas que fazem o controle de qual ou quais eletrodos devem ser ativados (injetar no corrente na região destinada) e quais não. Além disso esta mesma seção é quem controla os circuitos estimuladores por corrente constante e por tensão constante, ativando um ou outro de acordo com comandos vindos do controlador digital.

No sistema descrito deste trabalho, a interface final de estimulação é constituída de uma associação de chaves que permitem o neuroestimulador a modulação bifásica.

4.2.5 Eletrodos

Eletrodos representam a interface final do sistema, feita entre o interface final da estimulação e a área estimulada. Pode ser multipolar, possuir vários ou poucos eletrodos

em sua constituição, dependendo do aparelho (ALO et al., 2006).

Eletrodos utilizados em EME são cirurgicamente implantados no espaço epidural da medula espinhal de um paciente. A melhor posição de contato é normalmente escolhida empiricamente (HOLSHEIMER; WESSELINK, 1997). O mesmo autor afirma ainda que a mesma abordagem empírica foi a precursora do design de eletrodos de multi-contato. Segundo (SPINAL...,), dois, três ou até quatro eletrodos podem ser inseridos no espaço epidural, cada um com até 16 contatos elétricos em sua constituição.

Eletrodos de EME também variam variam em função de polaridade. De acordo com , um eletrodo *ativo* pode ser um anodo positivo ou um catodo negativo. A corrente elétrica flui do catodo ao anodo e sua direção varia de acordo com o número de catodos (SPINAL...,). Estimulação monopolar é unidirecional e menos espacialmente eficiente, apesar de estimular áreas específicas com maior quantidade de corrente quando comparada à estimulações multi-polares. Estas últimas (bipolar, tripolar, quadripolar), no entanto, podem estimular um volume de tecido altamente específico e são capazes de espalhar um gradiente potencial de corrente para outras regiões onde não existe contato físico com o eletrodo (DEER et al., 2014).

A polaridade e posição geométrica do eletrodo no espaço epidural afeta diretamente na tensão limiar necessária para parestesia. Autor (HOLSHEIMER; WESSELINK, 1997) desenvolveu um extenso estudo para estudar a relação entre estas variáveis utilizando uma modelagem computacional da medula espinhal da Universidade de Twente. O modelo simula não somente o volume condutor tri-dimensional da medula espinhal, mas também o modelo das fibras mielínicas que constituem a medula. Resultados destes estudos mostraram que a estimulações bipolar e tripolar por somente um eletrodo, simetricamente posicionado sobre a coluna dorsal, garantem os maiores níveis de parestesia em pacientes.

O deslocamento e até mesmo quebra interna de eletrodos são problemas existentes na EME, comuns em muitos dos controles de estudo feitos sobre este tipo de estimulação (SPINAL...,). A migração de eletrodos pode resultar na mudança no valor de impedância entre os eletrodos, causando maior consumo de potência e saturação dos níveis de corrente modulados (INIEWSKI, 2008). Eletrodos também podem se distanciar de suas regiões de contato na medula, o que também significaria no aumento da impedância entre os eletrodos ativos (ALO et al., 2006).

Parte III

Metodologia

5 Controlador Externo do Estimulador

O estimulador medular espinhal desenvolvido neste trabalho é composto por dois dispositivos: um controlador externo e um circuito estimulador. O controlador externo, como previamente mencionado, é o objeto pelo qual o médico ou paciente consegue configurar os parâmetros da estimulação (amplitude, frequência e largura-de-pulso) executada pelo circuito estimulador. Este, por sua vez, é o protótipo do dispositivo implantável, que recebe os dados do programador e modula pulsos de acordo. Neste capítulo o controlador externo será abordado, com sua arquitetura, hardware e lógica de programação expostos para melhor entendimento de seu modo de funcionamento.

O controlador externo é um simples dispositivo de interface do sistema. Possui uma tela gráfica para visualização e configuração dos parâmetros de estimulação e um encoder rotatório para setar estes parâmetros, além de um transceptor sem fio para envio de dados e um microprocessador para controle dos demais componentes.

Com o objetivo de implementar um controlador externo simples e amigável, os seguintes componentes foram utilizados:

1. Display Gráfico Nokia 5110: Se trata de uma tela gráfico de baixa complexidade de uso e ampla documentação. É relativamente pequeno mas ideal para configurações dos parâmetros de estimulação já que os dados são exclusivamente alfanuméricos.
2. Encoder Rotatório KY-040: Um encoder digital com 96 rotações por revolução e botão embutido em seu eixo. Permite que o usuário gire-o para aumentar ou diminuir o valor do parâmetro de sua escolha e ainda clicar em opções desejadas. Sua escolha em detrimento de outras opções como botões ou teclados se dá por suas pequenas dimensões e fácil usabilidade.
3. Microcontrolador AVR ATMEGA328P: Um microcontrolador de arquitetura RISC de 8 bits, utilizado somente para controle e interfaceamento dos inputs, display gráfico e transceptor. A pequena demanda do circuito por um controlador faz com que a escolha por uma arquitetura de 8 bits, como esta, seja a ideal. O encapsulamento DIP permitiu ainda que este fosse integrado a uma Placa de Circuito Impresso (PCB).
4. Transceptor RF 2.4 GHz para comunicação sem fio. Transceptor de baixo consumo de potência, capaz de enviar dados para longas distâncias com uma frequência de carrier de 2.4 GHz, além de ser muito bem documentado e de baixo custo quando comparado a outras alternativas comerciais (módulos XBEE, CC2520 etc.).

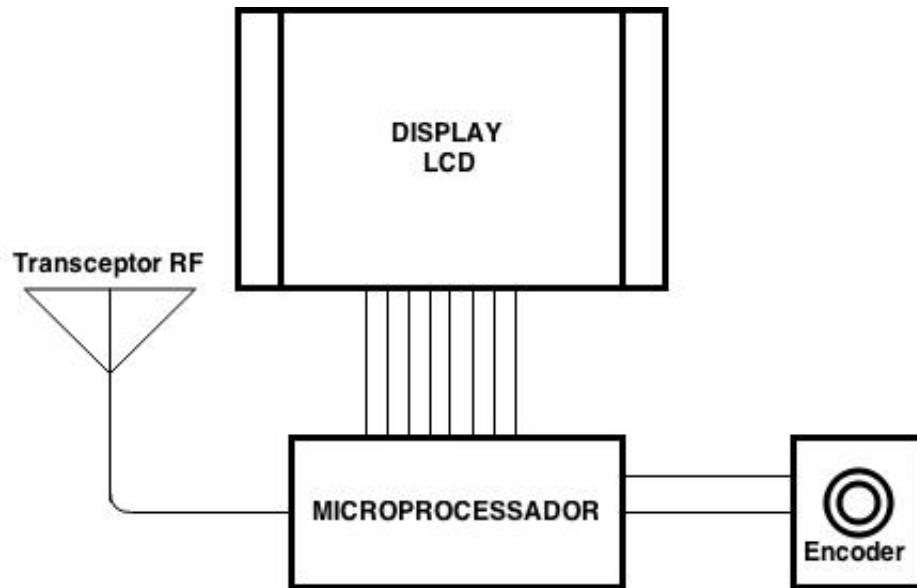


Figura 2: Composição interna do Controlador Externo

Ao ser ligado, o controlador é iniciado com uma tela de apresentação, sucedido pela interface de ajuste de parâmetros da estimulação. Essa sucessão acontece automaticamente após quatro segundos, referenciada na imagem 3 pelo índice 1. Uma vez que os parâmetros tiverem sido colocados, o usuário pode iniciar a estimulação na opção *Iniciar*, exemplificado na figura 3 pelo índice 2. Neste caso, os dados são enviados ao estimulador e o controlador entra em modo de espera, podendo ser despertado com qualquer movimento no encoder (índice 3). Caso o controlador seja desligado e posteriormente ligado novamente, este segue o mesmo fluxograma anteriormente citado.

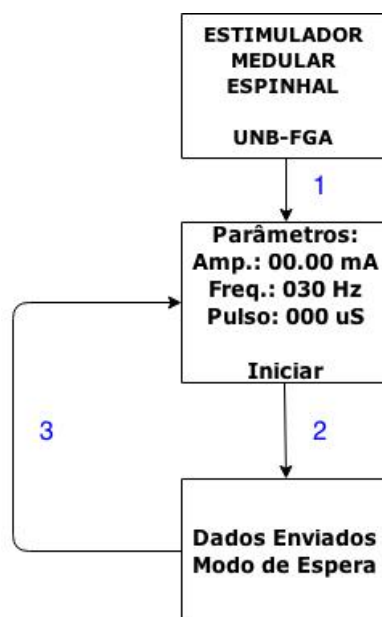


Figura 3: Fluxograma de Funcionamento do Controlador Externo

Os parâmetros a serem configurados são:

1. Amplitude do Sinal: A amplitude do sinal modulado, variando de 0 a 20 mA com 1 mA de resolução.
2. Frequência: A frequência do pulso modulado, variando de 30 a 250 Hz, com 5 Hz de resolução.
3. Largura-de-pulso: A largura-de-pulso do sinal modulado, variando de 60 a 450 μ s, com 10 μ s de resolução.

6 Circuito Estimulador

O circuito estimulador, ou neuroestimulador, modula pulsos na região epidural da medula espinhal de um paciente. Estes pulsos possuem amplitude, frequência e largura-de-pulso definidas pelo controlador externo, conforme mencionado na seção anterior. O circuito é composto pelas seguintes subpartes:

1. Controlador-Digital: O controlador digital foi implementado neste sistema usando o microcontrolador Arduino UNO R3. A interface simples e compatibilidade com os demais dispositivos (transceptor e conversor digital-analógico) fizeram deste ideal para tal aplicação.
2. Transceptor RF Sem-Fio: Utilizou-se neste circuito também o transceptor NRF24L01+, para garantir compatibilidade entre este e o transceptor do controlador externo.
3. Conversor Digital-Analógico(DAC): O DAC utilizado foi PC8591. Este é um CI com 4 conversores analógico-digital (ADC) e um DAC, todos adeptos ao protocolo I2C. Assim, utilizou-se um menor número de portas do microcontrolador.
4. Conversor Tensão-Corrente: Utilizou-se neste circuito um conversor tensão-corrente para gerar uma fonte de corrente controlada por tensão. O CI XTR110 foi usado para tal aplicação por apresentar uma boa faixa de corrente de saída e ser bastante resiliente a variações de impedâncias de carga. Para esta configuração, o conversor compreende uma faixa de tensão de entrada de zero a cinco volts, produzindo uma corrente de saída de 0 a 20 mA. A relação entre a tensão de entrada e corrente de saída do conversor é linear e será melhor detalhada em seções futuras deste trabalho.
5. Circuito Integrado de Chaves Analógicas: A configuração de chaves foi implementada para realizar a modulação de pulsos bifásicos. Utilizou-se o CI DG201BDJ, um circuito integrado com 4 chaves, nesta parte final do circuito estimulador.

O primeiro fluxo de dados nos circuitos de estimulação ocorre no recebimento dos parâmetros de estimulação enviados pelo controlador externo (etapa 1 na figura 4). Estes dados são captados pelo transceptor e interpretados pelo controlador. O mesmo envia a informação de amplitude para o conversor digital-analógico (etapa 2 na figura 4). Este, por sua vez, emite o nível de tensão necessário na entrada do conversor tensão-corrente para que este produza o nível de corrente correto em sua saída (etapas 3 e 4 na figura 4, nesta ordem). O controlador aciona a abertura e fechamento do conjunto de chaves para realizar a modulação bifásica. Este controle é feito utilizando os parâmetros de frequência e largura-de-pulso.

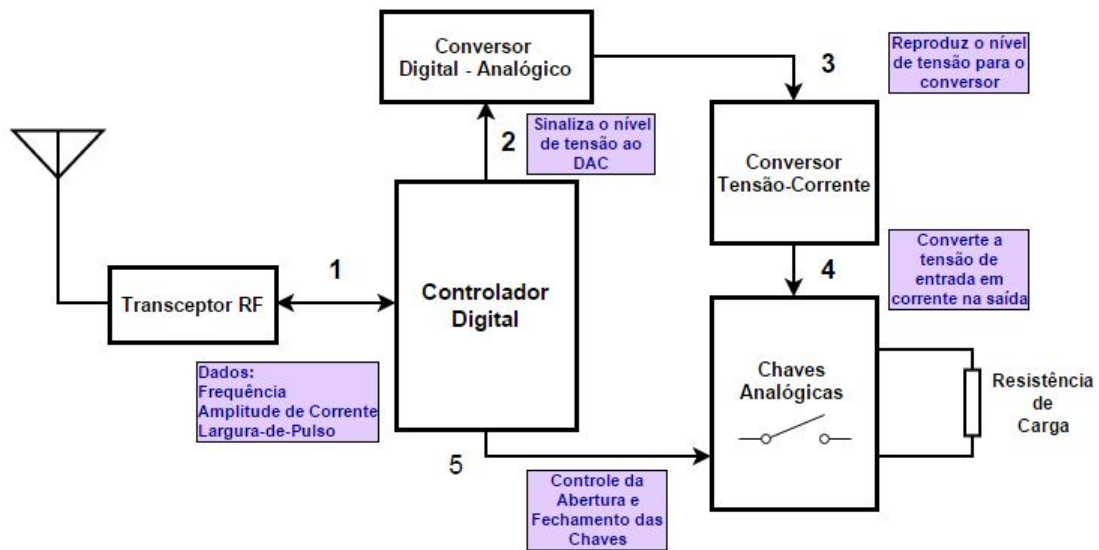


Figura 4: Diagrama de Funcionamento do Circuito Estimulador

Para implementar a lógica deste fluxo de dados, uma espécie de máquina de estados foi implementada no controlador para que este pudesse agir sistematicamente sob os demais componentes do circuito. O primeiro estado do controlador é o chamado *idleState*. Este é o estado inicial do sistema, que apenas verifica a variável booleana *OpenLock*. Se *OpenLock* for falsa, o sistema continua preso no estado inicial. No entanto, se *OpenLock* for verdadeira, o sistema pode iniciar o processo de modulação indo para o estado *stimulationState*. Enquanto preso no estado *idleState*, o controlador verifica periodicamente se existem novos dados de estimulação a serem interpretados (acessando o estado *communicationState*). Se houverem, o mesmo valida a variável *OpenLock* e permite o início da estimulação. O estado *stimulationState* é o responsável pela interpretação dos dados vindos do transceptor, controle do conversor-digital-analógico e pelo acionamento das chaves. O diagrama de fluxo apresentado na figura 5 expressa mais detalhadamente a relação entre os possíveis estados incorporados pelo controlador digital.

Embora esta seja uma visão simplista do funcionamento do circuito, existem mais detalhes no desenvolvimento deste protótipo. A seguir são apresentados tópicos discutindo o método de implementação de cada uma das subpartes mencionadas anteriormente no texto.

6.1 Comunicação com o Controlador Externo

Conforme dito, a comunicação do estimulador com o controlador externo é feito através de um par de transceptores NRF24L01+. O controlador envia os parâmetros de estimulação, estes também outrora mencionados, ao estimulador. A recepção dos dados

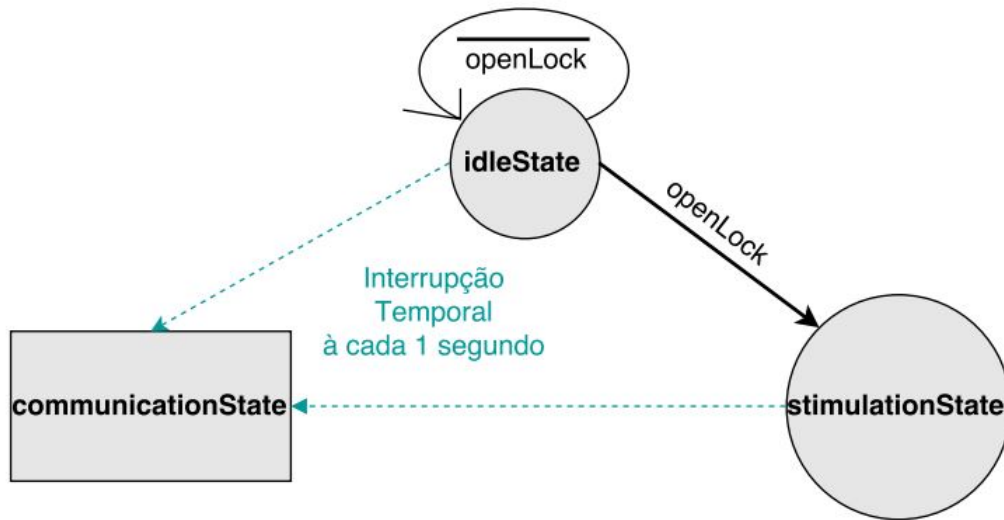


Figura 5: Diagrama de Fluxo do Código do Controlador

é feita através de uma rotina de interrupção temporal que, à cada 1 segundo, verifica se existem novos dados a serem recebidos. Ao receber um pacote de dados do controlador, o circuito estimulador reenvia o mesmo pacote e espera confirmação de conformidade dos mesmos. Enquanto o estimulador não recebe tal confirmação, o mesmo não inicia a modulação e continua a tentar estabelecer uma comunicação bem-sucedida. Ao finalmente fazê-la, o mesmo permite o início da estimulação sinalizando o estado *StimulationState* como próximo estado.

6.2 Controle do Conversor Digital-Analógico

O conversor digital-analógico PC8591 é possui oito bits de quantização e deve ser utilizado por meio do protocolo de comunicação serial I2C. A utilização do protocolo diminui o número de pinos do microcontrolador utilizado (de oito pinos, no caso de um conversor paralelo, para dois). A resolução q ou menor nível de tensão expresso pelo conversor é dado pela equação 6.1, em que V_{ref} é a tensão de referência do DAC e n é o número de bits de quantização do mesmo. Como a tensão de referência no é de 5 volts e o conversor possui 8 bits de quantização, a resolução é de aproximadamente 20 mV.

$$q = \frac{V_{ref}}{2^n - 1} \quad (6.1)$$

Para utilizar o conversor com mais facilidade, a função *dacInsert* foi criada. Para configurar um nível de tensão no DAC, é necessário prover um número de 0 a 255, que correspondem ao limite inferior (0 é 0 volts) e superior (255 é a palavra correspondente ao maior valor de tensão que o DAC pode conferir).

Para evitar níveis de tensão indesejados na saída do DAC, no início da rotina implementada no controlador este é setado para apresentar valor nulo na saída. Somente no estado *stimulationState* que o DAC é configurado para apresentar o nível de tensão equivalente a amplitude de corrente correspondente na saída do conversor tensão-corrente. A função *map* foi utilizada para transformar o valor de amplitude de corrente em um nível de tensão correspondente. A função utiliza uma relação de proporcionalidade para calcular qual é o número entre 0 a 255 (faixa de compreensão do DAC) equivalente à um valor de amplitude de corrente qualquer, que vai de 0 a 20 (mA). Neste cenário, por exemplo, 10 mA seria o equivalente à 128 e 5 mA à 64.

6.3 Configuração do Conversor Tensão-Corrente XTR110

O conversor tensão-corrente XTR110 possui mais de uma faixa de estimulação, podendo trabalhar em outros intervalos como de 4 a 20 mA ou de 5 a 25 mA, se assim configurado. Para utilizá-lo com corrente de saída entre 0 a 20 mA, foram realizadas as configurações segundo o *datasheet* do componente, também expostas na tabela (1). Assim, com tais configurações, a faixa de Tensão de entrada é de 0 – 5 V e a corrente de saída de 0 – 20 mA. A figura (6) mostra o esquemático do circuito com os pinos e suas funções, e um modelo do circuito do XTR110.

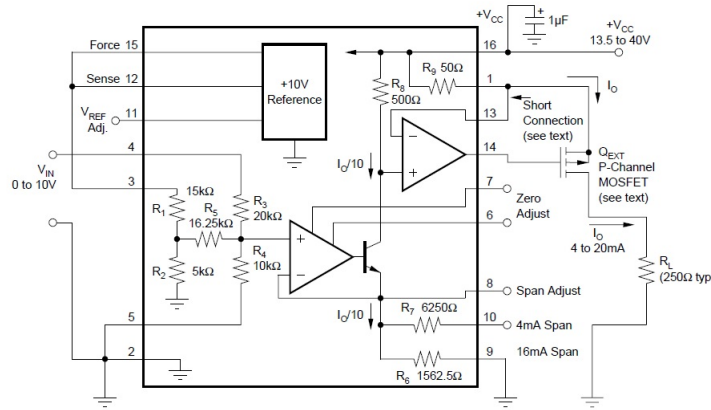


Figura 6: Esquemático do CI XTR110, com os pinos indicados.

Entrada [V]	Saída [mA]	PINO 3	PINO 4	PINO 5	PINO 9	PINO 10
0-5	0-20	Com	Com	Entrada	Com	Com

Tabela 1: Configuração do XTR110 para entrada de 0 – 5V e saída de 0 – 20mA.

Com o objetivo de obter a relação corrente de saída por tensão de entrada, o XTR110 foi implementado em bancada na configuração mencionada. Desta forma, diferentes cargas resistivas foram colocadas na saída do conversor e, para cada uma delas,

duas medidas (tensão de entrada e corrente de saída) foram feitas sistematicamente com as tensões de entrada variando com um passo de 0.50 V , iniciando em 0.50 V . O resultado do experimento foi a constatação de uma variação desta relação em função da magnitude da carga resistiva, que é melhor discutida na seção de resultados deste trabalho.

O controlador digital do circuito estimulador não realiza controle direto sob o conversor. No entanto, este está diretamente ligado a saída do DAC e por isso é indiretamente manipulado pelo controlador. Assim, uma tensão programada pela função *dacInsert* é passada do DAC ao XTR110 e convertida rapidamente (com *slew-rate* de $1.3\text{ }\mu\text{A}/\mu\text{s}$) em corrente de saída de magnitude correspondente.

6.4 Modulação bifásica por meio do uso de chaves analógicas

A modulação de pulsos bifásicos foi realizada por meio de chaves analógicas. Esta abordagem não apenas dispensa uma alimentação simétrica do circuito mas como representa um mínimo acréscimo de hardware na parte final do sistema (somente um CI a mais).

O circuito integrado DG201BDJ, utilizado neste trabalho, é composto por quatro chaves CMOS SPST (*Single-pole, single-throw*), ou seja, cada chave possui apenas uma entrada e uma saída que se conectam apenas uma a outra e têm apenas uma entrada de controle.

O esquema das chaves para transformar a modulação monofásica em bifásica é mostrado na figura 7. Neste esquemático, três estados são possíveis. O primeiro, em que nenhuma das chaves está aberta e portanto não existe corrente passando pela carga. No segundo caso (imagem central da figura 7), as chaves SWA1 e SWA2 se encontram fechadas e a corrente passa somente no sentido sinalizado. A última imagem demonstra a configuração oposta, em que somente as figuras SWB1 e SWB2 estão fechadas e a corrente percorre a trajetória contrária ao sentido da figura central. Juntas, estas três configurações proporcionam a modulação de um trem de pulsos bifásicos quando aplicados em uma carga.

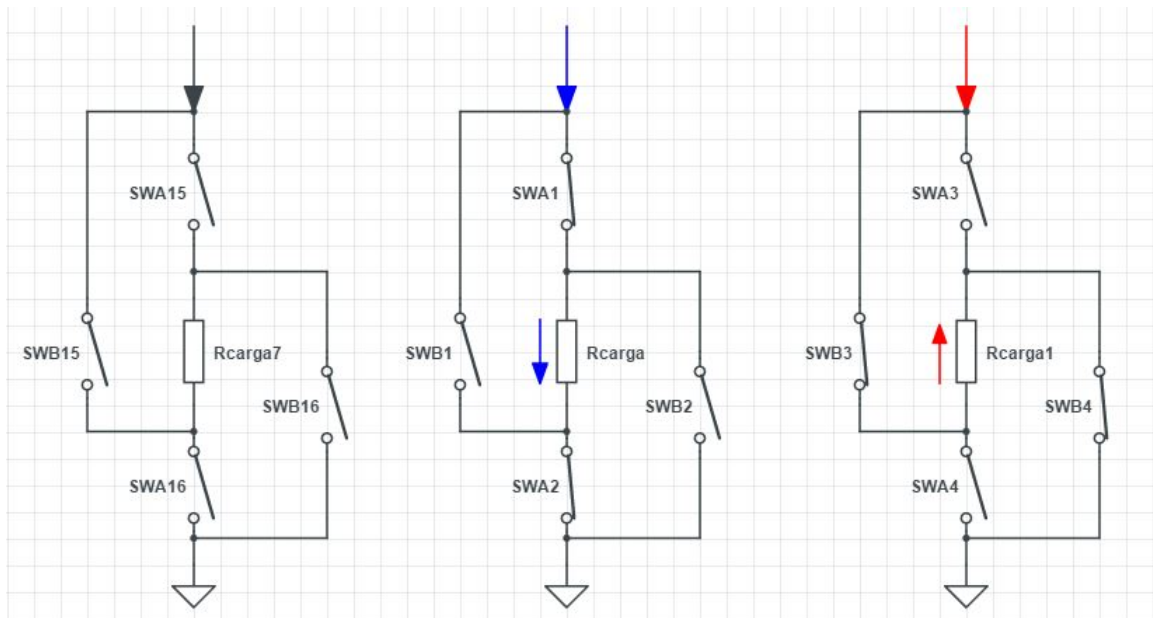


Figura 7: Diagrama de funcionamento da lógica de ativação das Chaves

Parte IV

Resultados

7 Controlador Externo

O controlador externo foi implementado em duas placas de circuito impresso, conforme dito. A primeira e mais inferior contém o microprocessador AVT ATMEGA 328P com seu circuito necessário para funcionamento e o transceptor RF NRF24L01+, conforme pode ser visualizada na figura 8.

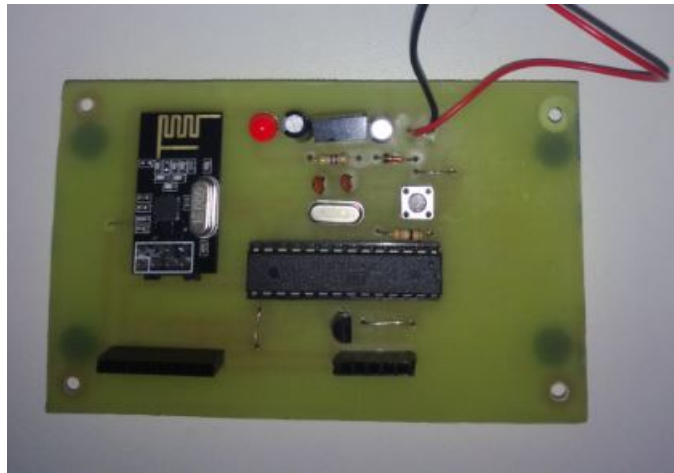


Figura 8: PCB Inferior do Controlador Externo

A segunda camada, mais superior, possui somente a tela gráfica e o encoder, conforme exposta na figura 9. As duas placas são interconectadas por uma associação pinos macho-fêmea que permitem o fluxo de dados destes dois componentes ao circuito no andar inferior. Esta arquitetura permite uma utilização mais segura e protegida do controlador externo (veja a conexão na figura 10).

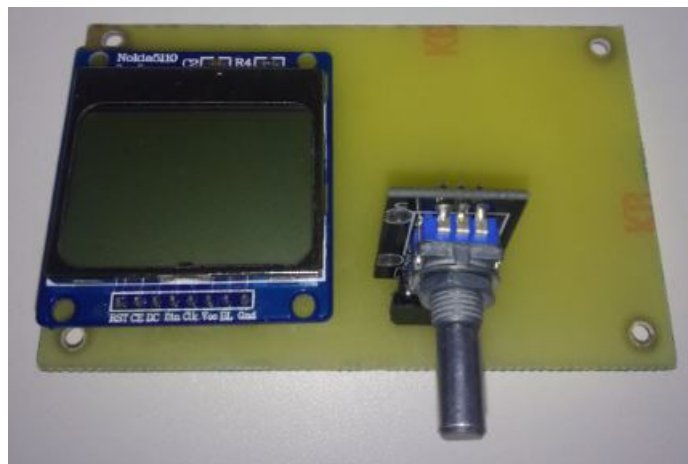


Figura 9: PCB Superior do Controlador Externo

O programador foi projetado para ser alimentado por uma bateria simples de 9 volts. Para isso, foram adicionados dois reguladores de tensão, um de 5 volts de saída e outro de 3.3 volts de saída. Enquanto este último supre a demanda de alimentação do transceptor, display gráfico e do encoder, o regulador de 5 volts alimenta somente o microprocessador.

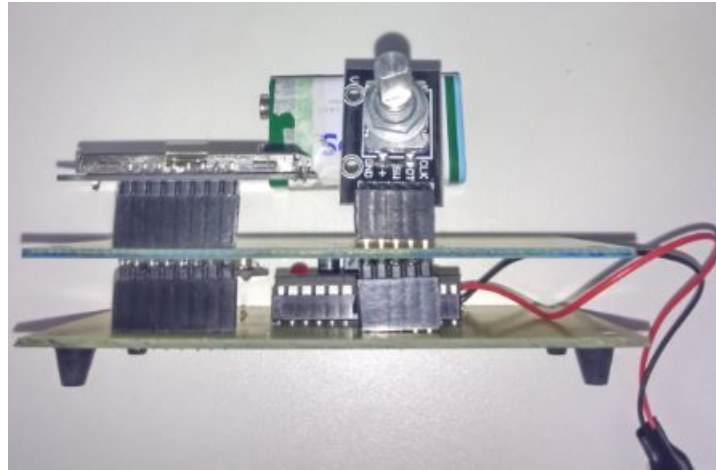


Figura 10: Vista Frontal do Controlador Externo

Ao ligar o controlador a tela inicial de apresentação é mostrada (figura 11). Esta tela permanece por 4 segundos até que a tela de configuração dos parâmetros seja carregada.



Figura 11: Tela Inicial do Programador

Nesta tela a interação do dispositivo com o usuário é indispensável, pois este deve entrar com os valores de frequência, amplitude e largura-de-pulso desejados, como é possível visualizar na figura 12. O código utilizado para programar o microprocessador do programador externo pode ser visto na seção de anexos .



Figura 12: Tela de Configuração de Parâmetros do Programador

8 Resultados obtidos em bancada

8.1 Conversão Tensão-Corrente (Driver de corrente)

A conversão da tensão de saída do DAC utilizado em nosso dispositivo para a corrente que será utilizada na estimulação, é realizada através do circuito integrado XTR 110, como já mencionado anteriormente. O comportamento deste CI será apresentado com base em simulações realizadas com seu modelo Spice e por testes feitos no próprio XTR 110. Estes foram realizados com variações na carga onde aplicou-se a corrente de saída, com o intuito de medir a variância da corrente, como será mostrado ao longo desta seção. Para este trabalho, o modelo de impedância utilizado foi puramente resistivo. Porém, para trabalhos futuros, serão utilizados modelos de impedância que consideram também a reatância da carga.

8.1.1 Mensuramento

De acordo com os testes realizados com este CI, os valores da corrente de saída, dadas determinadas entradas de tensão ($0 - 5V$), foram mensuradas sistematicamente com variações na carga resistiva, ambicionando obter a medida da variância da corrente com essas diferentes cargas e determinar um indicador de confiança suficientemente alto para o comportamento do CI com essa variação. Os valores dessas medidas de corrente e suas respectivas entradas em tensão são mostradas na tabela 2, com suas respectivas cargas. A tensão de entrada foi representada como V_{in} . $I_{R=Load}$ é a corrente de saída, onde o subscrito $R = Load$ indica a carga utilizada na medição, sendo que esta tem o valor igual à $Load \ \Omega$.

$V_{in} [V]$	$I_{R=450} [mA]$	$I_{R=500} [mA]$	$I_{R=650} [mA]$	$I_{R=800} [mA]$	$I_{R=1k} [mA]$
0.500	1.949	1.980	2.060	1.955	2.070
1.000	3.980	4.010	4.080	3.990	4.060
1.500	5.970	5.990	6.060	5.960	6.040
2.00	7.950	8.010	8.050	7.950	8.020
2.50	9.960	9.960	10.01	9.92	9.99
3.00	11.92	11.95	11.97	11.87	11.95
3.50	13.86	13.97	13.94	13.80	13.86
4.00	15.80	15.86	15.83	15.73	15.72
4.50	17.81	17.83	17.80	17.64	17.58
5.00	19.75	19.77	19.73	19.58	18.55

Tabela 2: Correntes de saída medidas com diferentes valores de carga.

A figura 13 mostra o gráfico do comportamento do XTR110, de acordo com os valores mostrados da “tabela 2”, incluindo os valores de resistência de carga, baseado nas medições feitas em bancada.

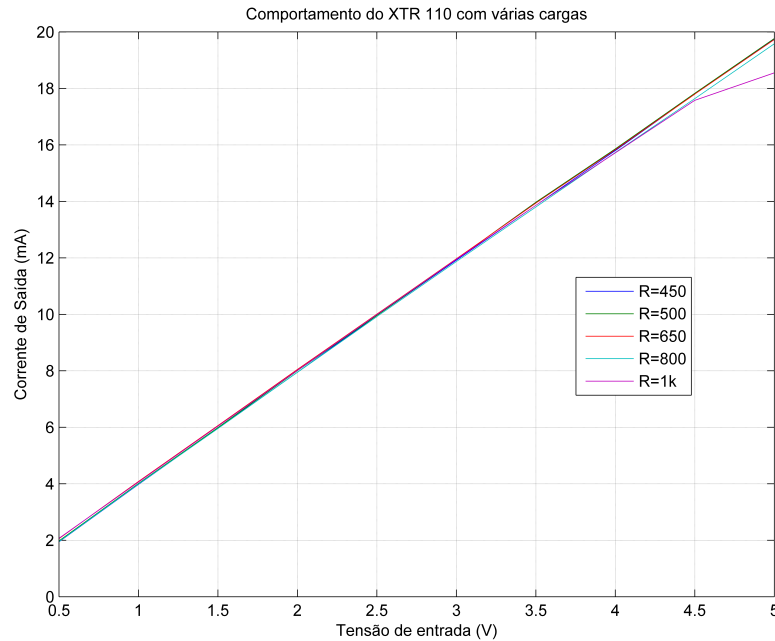


Figura 13: comportamento da corrente de saída do XTR110 com várias cargas

Pela figura 13, nota-se o comportamento linear da corrente de saída e já é possível visualizar a baixa variância ao longo de quase todo domínio das curvas traçadas, exceto quando a tensão se aproxima do limite de 5V determinado anteriormente para o dispositivo, onde é possível perceber a saturação da corrente de saída quando utilizado um resistor de $1k\Omega$.

Para analisar as medidas, obteve-se a média, variância e desvio padrão destas. Com esses dados em mãos, foram obtidos os intervalos de confiança, considerando um Índice de confiança de 99%, para as medidas das correntes, ou seja, para qualquer outro valor de impedância de carga utilizado, existe 99% de chances de a corrente medida estar dentro deste intervalo de confiança. Na figura 14, pode-se ver os valores das médias das medidas, com suas respectivas barras de confiança obtidas. É possível notar também que o alto grau de confiabilidade do dispositivo proposto, pois alguns intervalos de confiança não ultrapassam a ordem de *microamperes*. Também é possível notar que, quando a entrada de aproxima dos 5 V, o intervalo de confiança aumenta, ou seja, o sistema é menos preciso na entrega de corrente, porém ainda suficientemente confiável. Com isso, pode-se dizer que a esta última medida tem a maior variância amostral entre as medidas realizadas, ou seja, os pontos medidos estão mais separados da média que nas outras medidas. Isso se deve, como já mencionado, à saturação da corrente com a carga de $1 K\Omega$ próxima aos

5 V, fazendo com que a corrente nesse ponto, com esse valor de impedância, se afaste dos valores obtidos para impedâncias menores.

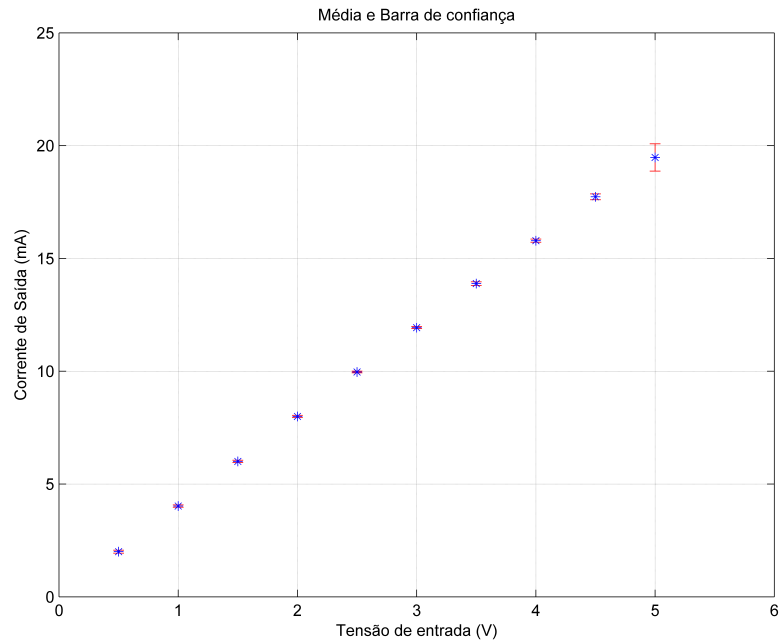


Figura 14: Média e Barra de confiança com 99% de confiança

A tabela (3) mostra os valores obtidos da tensão de entrada e da média e do desvio padrão da corrente de saída medida.

V_{in} [V]	média [mA]	Desvio padrão [mA]
0.500	2.003	0.0581
1.000	4.02	0.0439
1.500	6.00	0.0439
2.00	7.99	0.0445
2.50	9.97	0.0342
3.00	11.93	0.0390
3.50	13.89	0.0684
4.00	15.79	0.0614
4.50	17.73	0.1139
5.00	19.48	0.5230

Tabela 3: Tensão de entrada, média e desvio padrão de saída.

Utilizou-se regressão linear nas médias da corrente medida para encontrar os coeficientes da função linear que melhor representa o comportamento do corrente entregue. Como visto na figura 13, existe uma tendência linear na relação entre corrente e tensão medidos. Por isso, a curva a qual obtivemos os coeficientes, foi a de uma função linear, no formato $y(x) = ax + B$. A inclinação da reta encontrada, foi de 3.9002 e o ponto

onde a reta cruza a origem, 0.1553 mA . Então pode-se dizer que a curva que melhor representa o comportamento da corrente de saída em função da tensão de entrada, é a da equação 8.1, onde $I_{out}(V)$ é a corrente de saída em mA em função da tensão de entrada V .

$$I_{out}(V) = 3.90V + 0.1553 \quad (8.1)$$

A figura 15 mostra a curva encontrada por regressão linear para as medidas de tensão de entrada e corrente de saída. nessa mesma figura também se pode observar as médias dos valores medidos para os valores de impedância utilizados. Como a maior variância amostral encontrada é a do último ponto medido, ou seja, para o valor da corrente quando a tensão de entrada é 5 V , obteve-se também a maior distância entre a reta obtida e o valor da média, neste mesmo ponto.

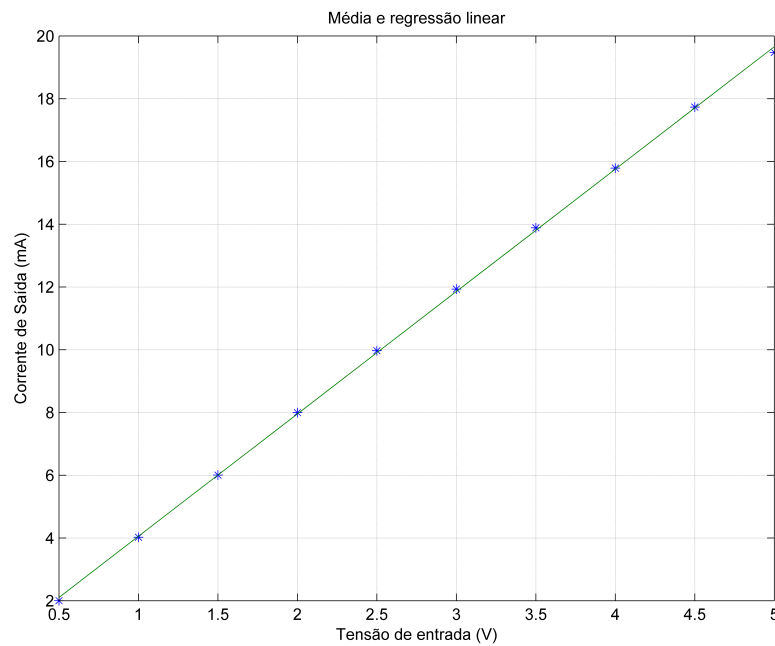


Figura 15: Regreção Linear e média dos valores medidos(*)

8.2 Estimulação Bifásica

A estimulação, até este ponto, é basicamente uma estimulação com pulsos de onda quadrada DC. Entretanto, utilizando o circuito chaveado CMOS *DG201BDJ*, Na configuração mostrada abaixo, foi possível tornar a estimulação bifásica, ou seja, a corrente aplicada à carga assume não só valores positivos e nulos, como também valores negativos, o que possibilita a despolarização das fibras nervosas. Assim, o circuito de chaveamento CMOS desempenhou papel fundamental nesta função. A tensão de saída do sistema de

estimulação aplicada à uma carga de $1\text{ K}\Omega$ é então mostrada na figura 16. Para obter tal medida, utilizou-se na entrada do sistema uma tensão de 5 V , o máximo proposto para esta aplicação. O código utilizado para programar o controlador digital do neuroestimulador pode ser visto na seção de anexo .

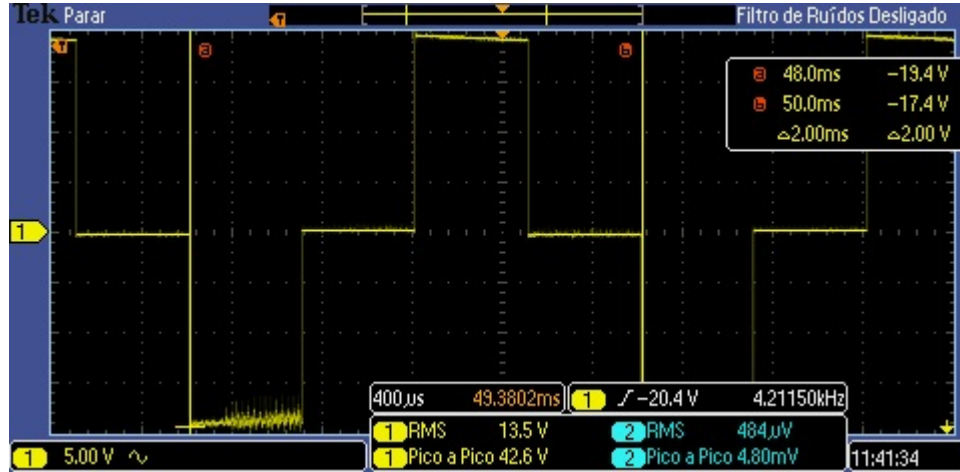


Figura 16: Estimulação bifásica

Observa-se na figura 16 a entrega de corrente à carga de acordo de acordo com o que foi proposto, pois a amplitude da tensão nesta é de 19.4 V que, sob uma resistência de $1\text{ K}\Omega$ tem uma corrente correspondente de 19.4 mA , que é um valor muito próximo para a máxima corrente de saída considerada nesta aplicação. Percebe-se então, que a precisão do sistema atende ao que foi proposto. Também na configuração mostrada na figura 16, foi selecionada uma frequência de 500 Hz , ou seja, obteve-se um período de 2.00 ms , como mostrado, isso significa precisão menor que 0.01 ms .

Medidas sistemáticas foram realizadas variando-se amplitude, frequência, e largura-de-pulso da corrente de estimulação. Os resultados obtidos são mostrados na tabela 4. Nesta, os valores esperados para cada medida são mostrados na primeira coluna, onde A indica a amplitude, F a frequência e PW a largura-de-pulso da corrente de estimulação. Nas colunas seguintes, estão os valores das medidas realizadas para amplitude, frequência e largura-de-pulso, respectivamente, onde esta última é representada na tabela por PW .

Amplitude, Frequência, Largura-de-Pulso	Amp. [mA]	F. [Hz]	PW [μs]
A: 5 mA, F: 50 Hz, PW: 500 μs	4.90	50.4	510.0
A: 5 mA, F: 250 Hz, PW: 50 μs	4.90	248.8	47.6
A: 5 mA, F: 250 Hz, PW: 100 μs	4.90	248.8	97.6
A: 5 mA, F: 500 Hz, PW: 500 μs	4.90	500.0	501.0
A: 10 mA, F: 50 Hz, PW: 500 μs	10.01	50.2	508.0
A: 10 mA, F: 250 Hz, PW: 50 μs	10.01	248.8	49.6
A: 10 mA, F: 250 Hz, PW: 100 μs	10.01	248.8	97.6
A: 10 mA, F: 500 Hz, PW: 500 μs	10.01	500.0	501.0
A: 15 mA, F: 50 Hz, PW: 500 μs	15.02	50.3	508
A: 15 mA, F: 250 Hz, PW: 50 μs	15.02	251.3	47.8
A: 15 mA, F: 250 Hz, PW: 100 μs	15.02	250.0	97.9
A: 15 mA, F: 500 Hz, PW: 500 μs	15.02	497.5	498
A: 20 mA, F: 50 Hz, PW: 500 μs	19.62	50.7	510.0
A: 20 mA, F: 250 Hz, PW: 50 μs	19.62	251.3	50.1
A: 20 mA, F: 250 Hz, PW: 100 μs	19.62	250.0	101.0
A: 20 mA, F: 500 Hz, PW: 500 μs	19.62	500.0	502.0

Tabela 4: Medidas de Amplitude, Frequência, e Largura-de-Pulso de estimulação.

Como é possível observar na tabela 4, as medidas foram realizadas considerando a amplitude inicialmente em 5 mA , com variações de 5 mA até que se alcançasse o valor de 20 mA , que é o máximo aqui proposto para estimulação. Tomou-se também diferentes valores de frequência: 50, 250 e 500 Hz . A largura-de-pulso também foi variada, utilizando 50, 100 e 500 μs como valores medidos.

Parte V

Conclusão

9 Conclusão

Desde seu início, este trabalho foi norteado pelo objetivo de desenvolver um protótipo neuroestimulador para o tratamento da dor crônica. Para isso foi necessário compreender o princípio de funcionamento dos estimuladores e conhecer seu cenário de aplicação. Atualmente, diversas empresas comercializam este tipo de tecnologia para tratar não somente a dor crônica mas como outros tipos de neuropatias e até mesmo doença de Parkinson. Não há entretanto, empresas brasileiras disponibilizando o produto e a única alternativa para pacientes que desejam realizar o tratamento é comprar tais produtos de empresas estrangeiras.

Para iniciar o projeto do neuroestimulador, foi essencial visualizar as dificuldades intrínsecas de projetar um dispositivo invasivo. A vida útil da bateria e o consumo de potência do circuito são sem dúvidas as duas maiores preocupações na hora de desenvolver um dispositivo como este, que fica implantado durante anos até necessitar de uma substituição de bateria. Outro fator importante é a questão da impedância da região da medula em que se estimula. Projetar um estimulador controlado por corrente requer um sistema robusto suficiente para suportar altos níveis de tensão produzidos por maiores valores de impedância. Por último, pode-se mencionar a restrição dimensional que o neuroestimulador possui. Sua natureza implantável requer um dispositivo de dimensões pequenas, restringindo assim a utilização de hardware no projeto.

Ao desenvolver um protótipo enxuto e constituído por componentes industriais de baixa potência, foi possível cumprir as requisições necessárias para o desenvolvimento deste tipo de dispositivo. Este protótipo é ainda capaz de modular pulsos bifásicos de corrente para altos valores de impedância sem que haja notória variação de corrente emitida, conforme expresso na seção de resultados. Esta funcionalidade foi implementada utilizando somente um circuito de chaveamento simples, não necessitando adicionar uma alimentação simétrica ao circuito ou o aumento expressivo no hardware do mesmo.

Além do desenvolvimento do estimulador, outra principal contribuição deste trabalho foi o desenvolvimento de um programador externo, capaz de enviar os parâmetros de estimulação (amplitude de corrente, frequência e largura-de-pulso) para o estimulador. Assim, foi possível simular com mais precisão a utilização de estimulador, alterando parâmetros em tempo real e verificando a resposta do sistema.

Para trabalhos futuros pretende-se realizar simulações interfaceando MATLAB e SPICE para caracterizar o comportamento do XTR110 com vários valores de impedância de carga, elaborar um modelo de impedância mais realístico para representar a medula espinhal, e não somente um modelo resistivo como mostrado aqui, desenvolver e otimizar

o módulo de gerenciamento de alimentação do dispositivo, com foco no isolamento eletromagnético e térmico, além da durabilidade da bateria e na vida-útil do neuroestimulador, trabalhar na minimização o espaço ocupado pelo circuito e na consequente minimização do produto e por fim, iniciar testes *in vivo* com o neuroestimulador.

Referências

- ABEJON, D.; FELER, C. Is impedance a parameter to be taken into account in spinal cord stimulation? *Pain Physician*, painphysicianjournal.com, 2007. Citado na página 27.
- ALO, J. H. K. New trends in neuromodulation for the management of neuropathic pain. *Neurosurgery*, v. 50, p. 690–703; discussion 703–4, 2002. Citado na página 24.
- ALO, K. et al. Factors affecting impedance of percutaneous leads in spinal cord stimulation. *Neuromodulation*, v. 9, p. 128–135, 2006. Citado 3 vezes nas páginas 18, 26 e 30.
- BEAR, M.; CONNORS, B.; PARADISO, M. *Neuroscience: Exploring The Brain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Citado na página 21.
- BOUHASSIRA, D. et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, Elsevier, 2008. Citado na página 16.
- BRASIL, A. Dor crônica afeta entre 15 região do país. *Arthritis Rheum*, 2013. Citado na página 16.
- BROGAN, S. Intrathecal therapy for the management of cancer pain. *Current pain and headache reports*, Springer, 2006. Citado na página 16.
- CARVALHO, M. de. *Dor*. Summus Editorial, 1999. (Novas buscas em psicoterapia). ISBN 9788532306746. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=dtUVa0VYEDwC>>. Citado na página 22.
- DEER, T. R. et al. The appropriate use of neurostimulation: stimulation of the intracranial and extracranial space and head for chronic pain. *Neuromodulation*, v. 17, p. 551–570, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 30.
- FINE, P. G. Long-term consequences of chronic pain: mounting evidence for pain as a neurological disease and parallels with other chronic disease states. *Pain Med*, v. 12, n. 7, p. 996–1004, 2011. Citado na página 16.
- GHOVANLOO, M.; NAJAFI, K. A compact large voltage-compliance high output-impedance programmable current source for implantable microstimulators. *Biomedical Engineering, IEEE ...*, ieeexplore.ieee.org, 2005. Citado na página 18.
- GRUBB, T. Introduction: chronic pain. *Top Companion Anim Med*, v. 25, n. 1, p. 1–4, 2010. Citado na página 16.
- GUYTON, A.; HALL, A. J. E. *Tratado de fisiologia Medica*. [S.l.]: Elsevier, 2006. ISBN 9788535216417. Citado na página 21.
- HEGARTY, D. Spinal cord stimulation: The clinical application of new technology. *Hindawi Publishing Corporation Anesthesiology Research and Practice*, v. 2012, p. 1–5, 2011. Citado na página 25.

- HOLSHEIMER, J.; WESSELINK, W. Effect of anode-cathode configuration on paresthesia coverage in spinal cord stimulation. *Neurosurgery*, v. 41, p. 654–659; discussion 659–60, 1997. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 30.
- HSU, C.-H. et al. One-time-implantable spinal cord stimulation system prototype. *Biomedical Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, v. 5, n. 5, p. 490–498, Oct 2011. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 28.
- INIEWSKI, K. Book. *VLSI circuits for biomedical applications*. Norwood: Artech House, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 30.
- KRELING, M. C. G. D.; CRUZ, D. de Almeida Lopes Monteiro da; PIMENTA, C. A. de M. Prevalência de dor crônica em adultos. *Rev. bras. enferm. [online]*, v. 59, n. 4, p. 509–513, 2006. Citado na página 16.
- KUMAR, K. et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*, v. 132, p. 179–188, 2007. Citado na página 17.
- KUMAR, K. et al. Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain—some predictors of success. a 15-year experience. *Surgical neurology*, Elsevier, 1998. Citado na página 24.
- LUNDY-EKMAN, L. *Neurociência Fundamentos para Reabilitação*. [S.l.]: Elsevier Health Sciences Brazil, 2011. Citado na página 21.
- P Meadows, C Mann, D Peterson e J Chen. *Rechargeable Spinal Cord Stimulation System*. 2003. US 6,516,227. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 29.
- MEDTRONIC. *Treatment options for Chronic Pain*. 2013. Disponível em: <<http://www.medtronic.com/patients/chronic-pain/treatment/>>. Citado na página 16.
- MELZACK, R.; WALL, P. Pain mechanisms: A new theory. *Science*, v. 150, p. 971–978, 1965. Citado na página 17.
- MELZACK, R.; WALL, P. Pain mechanisms: a new theory. *Survey of Anesthesiology*, journals.lww.com, 1967. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 23.
- MEYERSON, B.; LINDEROTH, B. Mode of action of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *Journal of Pain Symptom Management*, v. 31, p. S6–S12, 2006. Citado na página 17.
- MOAYEDI, M.; DAVIS, K. Theories of pain: from specificity to gate control. *Journal of neurophysiology*, Am Physiological Soc, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 23.
- NGAMKHAM, W. et al. A 0.042 mm² programmable biphasic stimulator for cochlear implants suitable for a large number of channels. *Cornell University Library*, 2015. Citado na página 25.
- QI, X. et al. A versatile microprocessor-based multichannel stimulator for experimental use in epidural spinal cord stimulation. In: *Neural Interface and Control, 2005. Proceedings. 2005 First International Conference on*. [S.l.: s.n.], 2005. p. 205–208. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 28.

- SCHADE, C. M. et al. Assessment of patient preference for constant voltage and constant current spinal cord stimulation. *Neuromodulation*, v. 13, n. 3, p. 210–217, 2010. Citado na página 24.
- SHRIVASTAV, M.; MUSLEY, S. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, v. 2009, p. 2033–2036, 2009. Citado na página 17.
- SONG, J.; POPESCU, A.; BELL, R. Present and potential use of spinal cord stimulation to control chronic pain. *Pain Physician*, v. 17, p. 235–246, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 23.
- SPINAL Cord Stimulation for Neuropathic Pain. Disponível em: <<http://www.neuromodulation.com/spinal-cord-stimulation-for-neuropathic-pain>>. Citado na página 30.
- TURK, D. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for patients with chronic pain. *The Clinical journal of pain*, journals.lww.com, 2002. Citado na página 16.
- VOS, C. *Spinal Cord Stimulation and Modulation of Neuropathic Pain*. Tese (Doutorado) — University of Twente, MIRA institute for biomedical technology and technical medicine, 2013. Citado na página 26.
- WANG, C.-C. et al. A one-time implantable wireless power bidirectional transmission spinal cord stimulation system. In: *VLSI Design Automation and Test (VLSI-DAT) 2010 International Symposium on*. [S.l.: s.n.], 2010. p. 288–291. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 28.
- WASHBURN, S. et al. Patient-perceived differences between constant current and constant voltage spinal cord stimulation systems. *Neuromodulation*, v. 17, n. 1, p. 28–35; discussion 35–6, 2014. Citado na página 24.
- WEISENBERG, M. Pain and pain control. *Psychological Bulletin*, psycnet.apa.org, 1977. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 23.
- YEARWOOD, T. et al. Pulse width programming in spinal cord stimulation: A clinical study. *Pain Physician*, v. 13, p. 321–335, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 26.